Aus dem Anatomischen Institut der Universität Breslau.
Direktor: Prof. Dr. Blotevogel.

Beeinflussung der B 1 Avitaminose durch Sterinhormone.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades in der Zahnheilkunde
bei der Hohen Medizinischen Fakultät der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau.

Vorgelegt von

Erich Albrecht

Zahnarzt aus Breslau.

Breslau 1940.

Buchdruckerei und Verlag Eugen Jakubik, Breslau 10, Wörtherstraße 6

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau.

Referent: Prof. Dr. Blotevogel.
Dekan: Prof. Dr. Gottron.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545807_0138

In der Frage der Wechselwirkung der Vitamine und Hormone beansprucht die Beziehung zwischen Vitamin B 1 und Sterinhormonen besonderes Interesse. Es ist bekannt, daß bei der Beri-Beri eine Hypertrophie der Nebennierenrinde auftritt, die durch Zufuhr von Rindenextrakt unterdrückbar ist. Eine parallel gehende Reaktion findet sich in der Zunahme der Hodenzwischenzellen, die durch quantitative histologische Methoden erfaßbar ist. J. Sanchez-Rodriguez und J. Morros Sarda zeigten, daß die Lebensdauer von Beri-Beri-Tauben durch hohe Dosen von Follikulin oder auch männlichem Sexualhormon verlängert wird und die Polyneuritis, die sonst bei B 1-Mangel entsteht, hintenan gehalten werden kann. Hormonfreie Öle erwiesen sich in der als Lösungsmittel bei der Hormongabe erforderlichen Menge als nicht wirksam, was zu berücksichtigen ist; denn bekanntlich gelingt es durch isokalorischen Ersatz der Kohlehydrate durch Fett in der Diätkost das Auftreten der Beri-Beri zu verhüten. In dieser Arbeit sollte das Ergebnis der Versuche von Sanchez-Rodriguez einer Überprüfung unterzogen und festgestellt werden, ob eine Wirkung der Sexualhormone bei Vitamin B 1-Mangel an Säugern feststellbar ist. Ferner sollte gleichzeitig geprüft werden, ob auch das rein synthetische chemisch nahe verwandte Nebennierenrindenhormon einen ähnlichen Effekt wie die Sexualhormone bei der Beri-Beri zeitigt.

Versuche mit Tauben.

Material und Methode:

Die Untersuchungen wurden an Tauben und an Mäusen vorgenommen. Für die erste Versuchsreihe wurden zehn Tauben von ungefähr gleichem Gewicht verwendet. Die Tiere wurden vitamin-B 1-frei durch geschälten Reis ernährt. Die Hormongaben wurden durch Injektion verabreicht. Das Verhalten der Tiere wurde beobachtet und ihre Lebensdauer bestimmt.

1. Versuchsreihe mit Follikulin.

Vier Tauben wurden B 1-frei ernährt, von denen eine zur Kontrolle verwendet wurde, während die anderen drei Tiere täglich 0,1 ccm Menformon subcutan erhielten. Das Kontrolltier starb

schon nach 24 Tagen unter den typischen Symptomen der B 1-Avitaminose: Gewichtsverlust, Diarrhöen, Krampfanfälle, Opisthotonus usw. Das erste mit Menformon behandelte Tier ging nach 44 Tagen, das zweite nach 46 Tagen ein. Hier bewirkte also das Menformon eine eindeutige Lebensverlängerung, auch waren die Krämpfe und die übrigen Symptome der Beri-Beri nicht so stark wie bei dem Kontrolltier. Sehr interessant verhielt sich das dritte Tier bei den Versuchen. Nach 60 Tagen war es noch symptomlos, nur das reduzierte Gewicht sprach für eine Stoffwechselstörung. Es wurde nun mit der Injektion von Menformon ausgesetzt, und nach 5 Tagen zeigten sich gleich Krämpfe, besonders Opisthotonus. Diese Erscheinung zeigt, daß ein richtiger B 1-Mangel vorlag, dessen Symptome tatsächlich durch Follikulin hintan gehalten werden. Nach Injektion von Vitamin B 1 zusammen mit Traubenzucker verschwanden die Krämpfe in einer Stunde, woraus ihre durch B 1-Mangel bedingte Natur erwiesen ist. Nachdem das Tier einige Tage normal ernährt worden war, glich das Verhalten vollkommen dem einer normalen Taube. Die Angaben von Sanchez-Rodriguez können daher voll bestätigt werden.

Nach Sanchez-Rodriguez und Morros Sarda soll diese günstige Wirkung des Follikulins auf die Vogelneuritis bei der B 1-Avitaminose durch eine tiefgehende Veränderung des Harnsäurestoffwechsels zu suchen sein. Bei der Beri-Beri steigt nämlich die Harnsäure im Blut an, und nach Follikulingaben konnte eine erhöhte Harnsäureausscheidung beobachtet werden, wodurch vielleicht die Anti-Beri-Beri-Wirkung erklärbar wird. Es könnte also das Follikulin einen Einfluß auf die Störung des Stickstoffwechsels bei der Taube gewinnen und auf diese Weise das Auftreten der Symptome bei der Beri-Beri hinausschieben, bzw. unterdrücken. Eine nicht sehr wahrscheinliche Annahme ist, daß das Follikulin die bei der Avitaminose B 1 auftretenden Ovarialstörungen bei Tauben verhindert und auf diese Weise eine erhöhte Resistenz gegenüber der B 1-Avitaminose erzielt.

2. Versuchsreihe mit Corticosteron

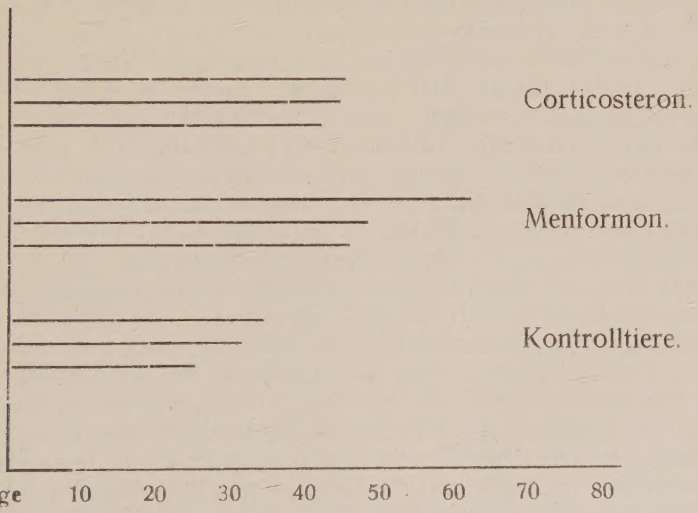
Von Interesse war es nun, festzustellen, ob auch das synthetische Nebennierenrindenhormon, Corticosteron, einen Einfluß auf die B 1-Avitaminose bei Tauben hat. Der Versuch wurde an sieben Tieren durchgeführt, von denen zwei als Kontrolltiere verwendet wurden. Wieder wurden sie mit geschältem Reis ernährt und den fünf Versuchstieren 0,5 ccm Corticosteron subcutan pro Tag injiziert. Das erste Kontrolltier verendete am 30. Tage unter den typischen Krämpfen der B 1-Avitaminose. Auch das zweite kam nach 33 Tagen zum Exitus. Das erste behandelte Tier zeigte nach 32 Tagen Krämpfe. Nach Injektion von Vitamin B 1 und

einem ccm einer zehnprozentigen Traubenzuckerlösung verschwanden diese. Das Tier erholte sich bei normaler Kost und lebte weiter. Das zweite Versuchstier ging unter Krämpfen nach 40 Tagen, das dritte und vierte nach 42 Tagen, ein. Injektionen von 1 ccm Traubenzuckerlösung, konzentriert wie oben, zusammen mit Vitamin B 1, die am letzten Tage gegeben wurden, führte bei den drei letzten Tieren zu keiner Besserung des Allgemeinbefindens. Grund des letalen Ausgangs trotz Vitamin B 1 und Traubenzuckerangebots muß hier eine irreversible Schädigung der Leberzellen sein, die wohl durch den veränderten Kohlehydratstoffwechsel verursacht ist. Daß alle Tiere eine Reduktion des Körpergewichts aufwiesen, die allerdings nicht so stark zum Ausdruck kam wie bei den unbehandelten Tieren, braucht nur nebenbei erwähnt zu werden.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß Corticosteron die Symptome der Beri-Beri etwas hinauszögert und die Abmagerung etwas hintan hält, aber nicht den starken Effekt zeigt wie das Follikulin.

Tabelle 1.

Lebensdauer der mit Menformon und Corticosteron behandelten B 1 avitaminotischen Tauben.



Bekanntlich tritt bei B 1-Mangel eine Nebennierenrindenhypertrophie auf. Schon früher hat man versucht, diese Hypertrophie durch Rindenextrakt zu beeinflussen, was auch einwandfreie positive Resultate zeitigte. Durch Verabreichung von Rindenextrakt kann man nämlich die Hypertrophie unterdrücken. Der

eigene Versuch zeigte aber, daß die Veränderungen an der Nebenniere bei B 1-Mangel nicht von kausaler Bedeutung für den Ablauf der B 1-Avitaminose sein können, da die Zufuhr von Corticosteron keinen sehr klaren Effekt hinsichtlich der Überlebensdauer der Versuchstiere hervorzurufen vermag.

Versuche mit weißen Mäusen.

Weiter zu prüfen war nun, ob auch Säugetiere, z. B. weiße Mäuse, sich bei derselben Versuchsanordnung genau so verhielten wie das klassische Beri-Beri-Tier, die Taube.

Material und Methode:

Für die Versuche wurden vierzig weiße Mäuse verwendet, von denen allerdings nur achtundzwanzig zur Auswertung gelangten, da zwölf Tiere schon vorzeitig während des Versuches eingingen. Es wurden möglichst gleich schwere Tiere verwendet, zur Hälfte Männchen, zur Hälfte Weibchen. Alle bekamen vorher die gleiche Kost, um Schwankungen ihres Ernährungszustandes und Vitaminvorrates auszuschalten. Während der Versuchsdauer wurden die Tiere zu je vieren in Drahtkäfigen gehalten und bekamen als Basiskost: Vitaminfreies Casein 20 %, vitaminfreie Reisstärke 70 %, Zucker 6 %, Salzgemisch nach Mac Collmen-Simons 4 %. Um eine B 1-Avitaminose zu erzeugen, mußten alle Vitamine außer B 1 zur avitaminotischen Kost hinzugefügt werden. Und zwar wurde, um den Vitamin B 2-Bedarf zu decken, Brauereihefe gegeben, die vorher 5 Stunden bei 120 Grad erhitzt worden war, um den Vitamin-B 1-Gehalt zu zerstören. Den Tieren wurde zweimal wöchentlich 10 Gamma Lactoflavin injiziert. Außerdem erhielten sie zweimal in der Woche 0,1 ccm einer Voganlösung 1 : 100 parenteral zur Deckung des Vitamin A-Bedarfs. Vitamin D wurde durch dreiminutige Quarzlampenbestrahlung, die in der Woche zweimal durchgeführt wurde, zugeführt. Wasser bekamen die Tiere selbstverständlich nach Bedarf. Sieben Tage nach Gabe der B 1 freien Kost wurde zweimal wöchentlich bei der ersten Versuchsreihe 0,1 ccm Menformon, das weibliche Sexualhormon, und bei der zweiten Versuchsreihe 0,2 ccm Proviron, das männliche Sexualhormon, gegeben. In den ersten Tagen der avitaminotischen Ernährung wurde deshalb kein Hormon gegeben, weil ja der Organismus über eine gewisse B 1-Reserve verfügt, also eine noch nicht vorhandene Avitaminose nicht beeinflußt werden kann. Bei jedem Tier wurde die Gewichtskurve festgelegt. Nachdem die Mäuse Ende der dritten Woche ungefähr 1/4 ihres Körpergewichtes verloren hatten, stellten sich die Symptome der Beri-Beri ein. Die Tiere wurden apathisch, verweigerten die Nahrungsaufnahme, saßen zusammengekauert in einer Ecke mit gekrümmten Rücken und be-

kamen Krämpfe. Wenn sie dem Ende ziemlich nahe waren, wurde ein halber ccm einer 10 % Traubenzuckerlösung injiziert und die Tiere nach zwei Stunden getötet. Nunmehr wurde die Leber der Mäuse auf Glykogen untersucht. Leberstückchen wurden in absolutem Alkohol fixiert, in Celloidin eingebettet und versucht, das Glykogen nach der Best'schen Carminfärbung darzustellen. Die Feststellung des Glykogengehalts ist insofern wichtig, als das Fehlen oder Vorhandensein dieser tierischen Stärke in der Leber einen Schluß auf den Kohlehydratstoffwechsel zuläßt. Bei der B 1-Avitaminose beobachtet man nämlich bei Mäusen eine Glykogenverarmung der Leber, die man durch die negativ ausfallende Glykogenfärbung nach Best nachweisen kann. Auch bei parenteraler Zufuhr von Traubenzucker läßt sich dieses Symptom nicht beeinflussen. Falls die Hormonzufuhr lebensverlängernd sein würde, müßte die Frage geklärt werden, ob diese Heilung eine „echte" wäre, d. h. ob sie auch mit einem positiven Glykogenbefund in der Leber einhergeht.

3. Versuchsreihe mit Follikulin.

Bei der ersten Versuchsreihe sollte gezeigt werden, ob auch bei Säugetieren das Follikulin die Überlebensdauer bei B 1 freier Ernährung erhöhen kann. Bei nur B 1 frei ernährten Tieren zeigen sich am Ende der dritten Woche die Symptome der Beri-Beri: Krämpfe, Tremor, was mit einer erheblichen Inanition und Gewichtsabnahme einhergeht. Auch zeigt die Leber trotz Traubenzuckerangebots am Ende der dritten Woche völlige Glykogenfreiheit. Etwa am 20. Tage gehen dann die Tiere ein, nachdem sie ungefähr 1/3 ihres Gewichts verloren haben. Wenn die B 1-Avitaminose irgendwie durch Menformon bei Mäusen beeinflußt werden könnte, dürften die typischen Symptome der Beri-Beri garnicht auftreten, oder aber es müßten sich wesentliche Unterschiede im Verhalten dieser Tiere zu nur B 1 avitaminotischen zeigen. In den ersten zwei Wochen zeigten die Tiere in ihrem Verhalten nichts Besonderes. Die Gewichtsabnahme war in der ersten Woche rapide, in der zweiten Woche nahmen die Tiere wenig ab, bzw. hielten ihr Gewicht bei, während in der dritten Woche ein zweiter Gewichtssturz zu verzeichnen ist. Um den 18. Tag stellten sich dann Krämpfe und die anderen oben gesagten Symptome ein. Letztere gingen auch nicht zurück, nachdem 0,5 ccm einer 10 % Traubenzuckerlösung injiziert wurde. Das Allgemeinbefinden verschlechterte sich eher. Auch die histologische Untersuchung der Leber auf Glykogen nach oben erwähnter Methode fiel trotz des Traubenzuckerangebotes negativ aus. Es sind also alle Symptome der B 1-Avitaminose bei Mäusen trotz Injektion von Menformon vorhanden. Daraus geht nun hervor, daß weder die Symptome der Beri-Beri

noch der Kohlehydratstoffwechsel bei B 1 avitaminotischen Mäusen durch parenterale Zufuhr von Menformon beeinflußt werden können.

4. Versuchsreihe mit Proviron.

Von Interesse ist nun, ob das männliche Sexualhormon Proviron, unter denselben Cautelen wie in obigem Versuch injiziert, irgendwelchen Einfluß auf die B 1-Avitaminose zeigt. Dieser Versuch wurde an acht weißen Mäusen durchgeführt. Sie wurden Vitamin B 1 frei ernährt und nach sieben Tagen wurde wöchentlich zweimal 0,2 ccm Proviron parenteral gegeben. Auch hier ließ sich die Lebensdauer, wie aus folgender Tabelle ersichtbar ist, nicht über 22 Tage ausdehnen. Die nach 18 Tagen auftretenden Krämpfe und auch der negative Glykogenbefund der Leber weisen eindeutig darauf hin, daß die B 1-Avitaminose auch durch Proviron bei Mäusen nicht beeinflußt werden kann.

Eine Kontrolle mit nur B 1 frei ernährten Tieren war nicht erforderlich, da entsprechendes Vergleichsmaterial aus anderweitigen Versuchsserien hinreichend bekannt ist.

Tabelle II.

B 1 avitaminotische Mäuse bei Injektion von Menformon.

Nummer der Versuche	Tage der vitaminfreien Ernährung	Leber-glykogen	Gewichts-verlust
M 1	21	—	4
M 2	18	—	5 1/2
M 3	21	—	4
M 4	21	—	5 1/2
M 5	21	—	4 1/2
M 6	21	—	5
M 7	21	—	5 1/2
M 8	21	—	5 1/2
M 9	20	—	6 1/2
M 10	21	—	4
M 11	18	—	3
M 12	17	—	3
M 13	18	—	3 1/2
M 14	18	—	4
M 15	19	—	5 1/2
M 16	19	—	7
M 17	19	—	7
M 18	19	—	5 1/2
M 19	17	—	7
M 20	17	—	6 1/2

Tabelle III.

B 1 avitamonotische Mäuse bei Injektion von Proviron.

Nummer der Versuche	Tage der vitaminfreien Ernährung	Leber-glykogen	Gewichts-verlust
M 1	22	—	4
M 2	19	—	3 1/2
M 3	22	—	3 1/2
M 4	22	—	4
M 5	21	—	4
M 6	20	—	3 1/2
M 7	21	—	5
M 8	20	—	3 1/2

Zusammenfassung:

I. Bei der Tauben-Beri-Beri bewirkt das Follikulin eine eindeutige Lebensverlängerung und hält die Symptome der Beri-Beri hintan. Es gelang sogar, eine Taube 60 Tage bei B 1 avitaminotischer Kost durch Follikulin am Leben zu erhalten, ohne zu dieser Zeit irgendwelche Symptome zu zeigen. Die Versuchsergebnisse bestätigen also die von Sanchez-Rodriguez und Morros Sarda gemachten Angaben.

II. Das Corticosteron hat keinen deutlich erkennbaren Einfluß auf die Überlebensdauer B 1 frei ernährter Tauben.

III. Bei B 1 frei ernährten Säugetieren vermag das Follikulin die Überlebensdauer nicht zu verlängern. Auch das männliche Sexualhormon erwies sich als wirkungslos.

IV. Die lebensverlängernde Wirkung durch Sexualhormonzufuhr gilt nach den vorliegenden Untersuchungen offenbar nur für die Vogel-Beri-Beri, nicht aber für die Beri-Beri der Säugetiere.

Literatur.

1. Lohmann, K.: Naturw. Berlin 25,26 (1937) — Z. angew. Chem. 50,221 (1937) — v. Euler, H und Vestin, R.: Naturw. Berlin 1937, 416 — v. Euler, H.: Ergebn. Vit. u. Hormonforsch. 1,159 (1938) — Bomskow: Methodik der Vitaminforschung. Thieme 1935 — Adderhalden, E.: Dtsch. med. Wschr. 1937, 1141 — J. Sanchez-Rodriguez u. Morros Sarda: Antiberiberiwirkung der Penanthrensubstanzen. (1936).

Lebenslauf.

Am 24. Mai 1913 wurde ich in Lindenau (Gau Danzig) geboren. Ich besuchte das Realgymnasium in Tiegenhof, wo ich 1933 das Abitur bestand.

Nach Ableistung meiner Arbeitsdienstpflicht begann ich im Herbst 1933 das Studium der Zahnmedizin.

In Breslau legte ich die zahnärztliche Vorprüfung ab und erhielt 1938 nach bestandenem Staatsexamen die Approbation als Zahnarzt.